

## **БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПЛЕНОК ЛЕКАРСТВЕННЫХ АНЕСТЕЗИРУЮЩЕГО И РЕМИНЕРАЛИЗИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ**

**Рюмина Т.Е., Голованенко А.Л.**

*ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия», Пермь, Россия (614990, г. Пермь, ул. Полевая, 2), perm@pfa.ru*

Изучена кинетика набухания и растворения, а также кинетические закономерности высвобождения лекарственных средств из пленок анестезирующего и реминерализирующего действия. Для кинетического исследования процесса высвобождения лекарственных средств из полимерных основ использован физико-химический метод анализа – кондуктометрия. По полученным экспериментальным данным определены константы растворения, диффузионные характеристики методом диализа через полупроницаемую мембрану. Рассчитаны коэффициенты диффузии по периоду полупревращения, отражающие различия в составах полимерных матриц и соответственно их отклик на релиз лекарственных средств. Высвобождение ЛС происходит путем сочетания двух процессов: диффузии лекарственного средства и поверхностной эрозии пленки. Изученные кинетические закономерности высвобождения лекарственных средств являются основой для рационального выбора состава и конструкции полимерной матрицы в процессе ее разработки.

Ключевые слова: пленки лекарственные, лекарственное средство, полимерные матрицы, набухание, кинетика растворения, коэффициент диффузии, кондуктометрический метод, высвобождение.

## **BIOPHARMACEUTICAL STUDIES OF THE MEDICATED FILMS OF ANESTHETIC AND REMINERALIZATING ACTION**

**Riymina T.E., Golovanenko A.L.**

*Perm state pharmaceutical academy, Perm Perm, Russia (614990, Perm, str. Poleyaya, 2) perm@pfa.ru*

A kinetics of swelling and dissolution was studied during the research, likewise the kinetic regularities of drug release from the medicated films of various composition. A physical-chemical analysis technique – conductometry – was used for kinetic research of the process of drug release from polymeric base. According to the experimental data the dissolution constants and diffusion characteristics were defined by dialysis. The diffusion coefficients \_\_ half-reaction period, reflecting the differences in the formulation of the polymeric matrix and its drug release response were rated. A drug releases by combination of two processes: drug diffusion and surface erosion of the medicated film.

Key words: medicated films, drug, polymeric matrix, swelling, dissolution kinetics, diffusion coefficient, conductometry, release.

Многочисленные научные публикации свидетельствуют, что современная фармацевтическая технология позволяет получать для медицинской практики на основе полимерных материалов пленки лекарственные (ПЛ), представляющие собой терапевтические системы (ТС) разных типов, в которых довольно точно регулируется процесс высвобождения лекарственных средств (ЛС) и их поступление в организм. ТС лишены основных недостатков, присущих традиционным лекарственным формам (ЛФ).

Большое практическое значение пролонгированного действия фармацевтических препаратов, а в некоторых случаях и недопустимость применения их без депонирования в полимерной основе делает задачу изучения количественных кинетических

закономерностей высвобождения препарата из лекарственного депо в организм весьма актуальной.

В последнее десятилетие появилось значительное число работ, посвященных количественному описанию процессов высвобождения низкомолекулярных веществ из полимерных матриц. Это связано с тем, что ее решение позволит конструировать полимерную матрицу различной степени сложности, задавая тем самым программируемую скорость высвобождения ЛС в окружающую биологическую среду [3; 4].

Особый интерес в этой области исследований составляет изучение механизмов высвобождения ЛС из полимерных пленок.

Применение полимеров направлено на решение следующих главных задач: удлинение (продолгацию) сроков действия ЛС и его контролируемое высвобождение [4; 5]. Лекарственные полимеры обладают различной фармакологической активностью, которая зависит от присоединенного ЛС.

Физико-химические свойства такой системы в организме, ее взаимодействие с мембранами, фармакокинетика и т.д. отличаются от таковых для соответствующего низкомолекулярного вещества. Под действием этих, а также ряда других факторов происходит количественная, а иногда и качественная модификация физиологической активности ЛС.

В результате во многих случаях удается существенно улучшить свойства низкомолекулярных препаратов – увеличить время действия, снизить токсичность и побочные эффекты, улучшить растворимость и т.д.

Целью настоящей работы являлось исследование кинетических закономерностей процесса набухания и растворения ПЛ на различных основах и изучение их диффузионных характеристик.

Объектами исследования являлись анестезирующие пленки лекарственные (АПЛ) с тримекаина гидрохлоридом и хлоргексидина биглюконатом (ХГБ) на четырех основах: натрий-карбоксиметилцеллюлоза (Na-КМЦ), натрия альгинат, Бланозе 7MF, Бланозе 7M8SF и пленки реминерализующего действия (ПРД) с кальция хлоридом, натрия фосфатом двузамещенным, натрия фторидом на основе метилцеллюлозы (МЦ) [1; 2].

Применяемые основы должны обеспечивать требуемую степень и направленность перехода ЛС из системы в биологическую жидкость за счет своих физико-химических свойств, а также проявлять бактериостатический эффект.

Первым этапом процесса растворения пленок является их набухание. Набухание пленочных систем является самопроизвольным физическим процессом, предшествующим их растворению и определяющим скорость высвобождения ЛС. Гидрофильные

полимерные матрицы при контакте с водой или биологической жидкостью изменяют свои физико-химические свойства. Меняется их структура, происходит набухание и растворение. Причиной, порождающей это свойство, является не простое механическое вхождение воды в пустоты или поры полимера, а межмолекулярное взаимодействие, которое специфично для каждого полимера и требует индивидуального исследования. Согласно современным представлениям, набухание полимерных матриц обусловлено диффузией молекул низкомолекулярного растворителя в высокомолекулярное вещество. Диффузия не является единственным фактором, определяющим набухание. Существенное значение в управлении процессом набухания имеет также линейная форма макромолекул. Молекулы низкомолекулярной жидкости, обладая значительно большей подвижностью по сравнению с высокомолекулярным веществом (ВМВ), при набухании проникают внутрь полимерного материала, раздвигая цепи и увеличивая объем образца.

Переход молекул воды внутрь полимера возможен вследствие неравенства:  $\mu_0(\text{H}_2\text{O}) > \mu_{\text{п}}(\text{H}_2\text{O})$ , где  $\mu_0(\text{H}_2\text{O})$  – химический потенциал чистой воды,  $\mu_{\text{п}}(\text{H}_2\text{O})$  – химический потенциал воды в полимере. Разность химических потенциалов чистой воды и воды в полимере является движущей силой процесса набухания.

Кинетику набухания изучали весовым методом. Рассчитывая степень набухания матриц через определенные интервалы времени, получили кривые, характеризующие кинетику набухания. Для изученных нами композиций они имели вид кривых неограниченного набухания. Предельную величину набухания можно оценить только «условно», т.к. одновременно с процессом набухания идет процесс растворения полимерных композиций. Скорость набухания матриц можно сравнить по наклону касательных, проведенных к кривым через начало координат. Большой степени набухания матрицы соответствует и более высокая скорость набухания. Экспериментальные данные приведены в таблице 1.

**Таблица 1 – Результаты набухания пленок лекарственных различного состава**

<b>Состав полимера</b>	<b>Константы скорости набухания</b>	<b>Условная максимальная степень набухания</b>
Na-КМЦ	0,0110	290
Натрия альгинат	0,0032	230
Бланозе 7MF	0,0145	310
Бланозе 7M8SF	0,0150	350
МЦ	0,0120	275

Из результатов, представленных в таблице 1, видно, что условную большую набухающую способность имеет основа Бланозе 7M8SF, самую низкую – натрия альгинат.

Таким образом, на основании изученных кинетических параметров процесса набухания данные пленки следует отнести к неограниченно набухающим системам матричного типа, обеспечивающим диффузионный пролонгированный релиз (высвобождение) ЛС.

Для кинетического исследования процесса релиза ЛС из полимерных основ применяли физико-химический метод анализа – кондуктометрию.

Биологическая доступность ЛС определяется прежде всего скоростью растворения, поэтому с повышением концентрации продуктов реакции при растворении увеличивается электропроводимость растворов. Этот показатель и был использован нами при изучении процесса растворения ПЛ. В кондуктометрическую ячейку помещали навеску пленки 0,12 г, добавляли 100 мл воды очищенной, обладающей согласно требованиям небольшим значением электропроводимости. Удельную электропроводимость определяли на кондуктометре марки НІ 8333. В дальнейшем ее значение связывали с концентрацией ЛС, используя калибровочные графики, которые имели линейную зависимость в выбранном интервале концентраций. В условиях проводимого эксперимента сопротивление мембраны диффузионному потоку ЛС было равно нулю, ее функцию выполняла вода, имитирующая кровеносную систему организма. Это обеспечивало полное высвобождение компонентов матрицы. Влияние диффузии на кинетику процесса стремились исключить, благодаря перемешиванию среды, что приводило к уменьшению толщины диффузионного слоя и возрастанию коэффициента диффузии. Ввиду того что значение удельной электропроводимости обладает свойством аддитивности и складывается из проводимостей всех компонентов раствора, т.е. ионов плацебо и ЛС, изучали кинетику растворения пленок как с ЛС, так и без них.

Процесс растворения пленок протекает в две стадии. Первая стадия – это взаимодействие пленок с растворителем, она завершается образованием вокруг пленок насыщенного раствора. Вторая стадия растворения завершается отводом растворенного вещества в объем раствора путем диффузии.

По полученным экспериментальным данным установлена прямолинейная зависимость в координатах  $\ln \alpha = f(t)$ . Это указывает на соответствие процесса высвобождения ЛС из полимерных матриц реакции первого порядка. Графически из этой же зависимости определены константы растворения. Большей растворимостью обладали пленки на основе Бланозе 7M8SF, значение константы растворения –  $2.24 \cdot 10^{-3}, \text{с}^{-1}$ , самая меньшая растворимость наблюдалась у альгинатных пленок, константа растворения составила  $1,25 \cdot 10^{-3}, \text{с}^{-1}$ . Зная начальную концентрацию ЛС в пленке и константу

растворения, можно по уравнению  $c = c_0 * e^{-kt}$  рассчитать концентрацию ЛС в любой момент времени.

Лекарственные пленки «работают» по диффузионному механизму. Действующее начало из полимерной матрицы проникает в организм через слизистую оболочку, поэтому следующим этапом исследований являлось определение диффузионных характеристик ЛС методом диализа через полупроницаемую мембрану. Моделью полупроницаемой мембраны служил целлофан (марки «Купрофан») толщиной 0,09 мм. В качестве акцепторной среды использовали воду очищенную. В ходе эксперимента система термостатировалась при температуре  $37 \pm 2$  °С.

Количественный анализ высвобождения ЛС проводился физико-химическим и химическим методами. По результатам анализа рассчитаны коэффициенты диффузии ЛС по периоду полупревращения. Значения коэффициентов диффузии являются хорошей структурной характеристикой материала, его величина в данном случае отражает различия в составах полимерных матриц и соответственно их отклик на релиз ЛС. Значения коэффициентов диффузии приведены в таблице 2.

**Таблица 2 – Коэффициенты диффузии ЛВ различных полимерных матриц**

<b>Основа</b>	<b>Коэффициент диффузии <math>D * 10^{13}, \text{м}^2/\text{с}</math></b>
Na-КМЦ	1,90
Натрия альгинат	1,14
Бланозе 7MF	1,39
Бланозе 7M8SF	2,04
МЦ	1,21

Из приведенных данных видно, что наибольшее значение коэффициента диффузии ЛС имеют полимерные матрицы на основе Бланозе7M8SF. Пленки на этой основе можно использовать для ускоренного эффекта, а для более пролонгированного действия использовать пленки на основе натрия альгината.

Таким образом, изучены кинетические закономерности высвобождения ЛС из ПЛ различного композиционного состава. Высвобождение ЛС происходит из систем путем растворения гидрофильной полимерной матрицы. Основной процесс выделения ЛС из матриц осуществляется благодаря насыщению ЛС окружающей жидкости. Эта жидкость (слюна) проникает в матрицу через поры и затем в пространство между частицами матрицы с ЛС, которое растворяется в этой жидкости и диффундирует из системы через

капиллярные каналы. Происходит набухание поверхности пленки и превращение ее в желеобразную консистенцию. После этого происходит высвобождение ЛС путем сочетания двух процессов: диффузии ЛС и поверхностной эрозии пленки.

Основным принципом при создании полимерных пленок является обеспечение ограничения высвобождения ЛС из лекарственной формы с помощью различных полимерных дозирующих устройств. Если необходимое для получения терапевтического эффекта высвобождение ЛС существенно превышает поток насыщения, то такое лечение невозможно. Поэтому, комбинируя различные материалы композиционной матрицы, можно подобрать нужную дозировку ЛС.

В результате изучения кинетических закономерностей высвобождения ЛС из пленок различного композиционного состава установлено, что скорость, с которой происходит высвобождение ЛС, а также ее изменение во времени зависит от многих факторов, характеризующих тройную систему: **полимер – ЛС – растворитель**. Скорость их релиза является функцией химической и физической природы полимера, концентрации активного начала в матрице. Результаты исследований показали, что скорость высвобождения ЛС из различных основ не одинакова. Более быстрое высвобождение обеспечивает Бланозе 7M8SF, она же обладает большей способностью к набуханию и быстрее растворяется. Регулируя факторами, влияющими на процесс набухания и растворения пленок, можно создавать матричные системы с различной скоростью высвобождения данных ЛС.

### **Список литературы**

1. Голованенко А.Л. Стандартизация геля и пленок реминерализующего действия / А.Л. Голованенко, Р.В. Кириллова // Человек и лекарство: 14 Росс. нац. конгресс. – М., 2007. – С. 812.
2. Олешко Л.Н. Исследования по выбору состава стоматологических пленок анестезирующего действия (АЛП) / Л.Н. Олешко, А.Л. Голованенко, Р.В. Кириллова и др. // Фармация. – 1999. – № 6. – С. 30–32.
3. Kusmik R.T., Potts R.O. / J.Control. Release. – 1997. – Vol. 3. – № 45. – P. 257–264.
4. Peppas N.A., P.Kolombo / J. Control. Release. – 1997. – Vol. 1. – № 45. – P. 35–40.
5. Peppas N.A., Boronarding S.L / Proc. Int. Symp. Control. Release Bioact. Mater. – 1996. – № 23. – P. 145–146.

### **Рецензенты:**

Алексеева И.В., д.фарм.н., профессор кафедры фармацевтической технологии, ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, г. Пермь.

Белоногова В.Д., д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой фармакогнозии, ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, г. Пермь